Aus dem Pharmakologischen Jnstitut der Universität Erlangen.

Die biologische Bedeutung der Lympfzellen und Lympfherde im Organismus.

Auszug

aus der

Jnaugural-Dissertation 1925

von

Bernhard Bäumer

aus Hunteburg.

Verfasser schildert zunächst die Struktur der Lymphozyten, insbesondere bei Untersuchung im genuinen Blutpräparat, ihr Vorkommen im Körper und ihre Bedeutung. Auf Grund vorangegangener und eigener Untersuchungen stellt er dann fest, daß normale (ungereizte) Lymphozyten im Gegensatz zu Leukozyten weder amöboide Bewegung zeigen, noch unter normalen physiologischen Bedingungen phagozytieren, daß sie jedoch ein fettspaltendes Ferment „Lipase" besitzen, das unter anderem imstande ist, eine Zerstörung von Tuberkelbazillen durch Auflösung ihres fetthaltigen Bestandteils zu bewirken.

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
OCT 22 1928

Aus der medizinischen Universitätsklinik BASEL
Vorsteher: Prof. R. STAEHELIN

Über die Grenzen des normalen weiblichen Hämoglobingehalts

nebst Bemerkungen über die Technik nach Sahli.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

IDA BAUMGARTNER
von Basel

Zürich 1927
Dissertationsdruckerei A.-G. Gebr. Leemann & Co., Stockerstraße 64.

Aus der medizinischen Universitätsklinik BASEL
Vorsteher: Prof. R. STAEHELIN

Über die Grenzen des normalen weiblichen Hämoglobingehalts

nebst Bemerkungen über die Technik nach Sahli.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

IDA BAUMGARTNER
von Basel

Zürich 1927
Dissertationsdruckerei A.-G. Gebr. Leemann & Co., Stockerstraße 64.

genehmigt von der Medizinischen Fakultät Basel

auf Antrag von

Herrn Prof. R. S t a e h e l i n .

Aus der medizinischen Universitätsklinik BASEL
Vorsteher: Prof. R. STAEHELIN

Wer in den letzten Jahren die Kliniken besucht hat, der konnte von Glück sagen, wenn er einmal einen Fall von Chlorose zu sehen bekam. Dadurch erwarb man sich naturgemäß den Eindruck, als ob es sich bei dieser Erkrankung um eine Seltenheit handle, um etwas, das in unserer Gegend etwa so häufig sei wie Malaria oder eine Tropenkrankheit. Daß dem nicht immer so war, ist mir ganz besonders eindrücklich geworden beim Ausführen der weiter unten erwähnten Untersuchungen, wo eine große Anzahl von Frauen und Mädchen, die durchaus keine Beschwerden hatten, dennoch einwilligten, sich den Blutfarbstoff messen zu lassen, nur um sicher zu sein, daß sie nicht bleichsüchtig seien. Die Bleichsucht, die Chlorose, lebt also in der Volksanschauung fort als eine ernste Erkrankung. Fragt man ein solches junges Mädchen nach Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Schwindel, Müdigkeit etc., so wird das alles verneint. Dennoch fürchten sich alle, bleichsüchtig zu sein, und in der Mehrzahl der Fälle deshalb, weil die Mutter in diesem Alter so sehr daran litt. Jedesmal habe ich mich erkundigt, ob die Mutter denn deswegen zum Arzt gegangen sei, aber kaum die Hälfte wußte etwas über ärztliche Behandlung. Es ist möglich, daß schon früher, als die Mütter dieser Damen noch junge Mädchen waren, die Chlorose eine Krankheit bedeutete, die dem Arzt in vielen Fällen gar nicht zu Gesicht kam, über deren Häufigkeit daher keine sicheren Aufschlüsse gegeben werden können. Wenn nun aber der Arzt diese Fälle gar nicht sah, so konnte das doch nur deshalb möglich sein, weil sie auch ohne ihn ausheilten. Eine andere Deutung wäre die, daß die Therapie, Eisenverabreichung, schon damals allgemein bekannt war und unter Übergehung des Arztes allgemein angewandt wurde. Es waren demnach besonders schwere oder gegen das Hausmittel resistente Fälle, die in ärztliche Behandlung kamen. Und daher ergibt die Übersicht der

Krankengeschichten von Chlorosen, z. B. die von *Dubnikoff* 1908 oder die Übersicht über 143 Fälle von *v. Hößlin* über die Zeit von 1905 bis 1914 eine Auslese schwererer Fälle.

Wie sind nun diese Fälle beschaffen?

Allen gemeinsam sind die Anamnesen: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, bes. morgens, sehr oft Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Herzklopfen. Der Status dagegen ist ganz verschieden, besonders ist die Beschreibung des Habitus, den *Nägeli* als für die Chlorose typisch fordert, nämlich ziemlich kräftiger Knochenbau und Pigmentarmut, relativ selten, besonders letztere ist kaum irgendwo erwähnt. Auch ging aus keiner Krankengeschichte das anscheinend charakteristische Ausbleiben der Pigmentbildung nach Belichtung hervor. Als charakteristisch und oft ausschlaggebend für die Stellung der Diagnose wird, wenn weiter nichts sonst ätiologisch in Betracht kommen konnte, die rasche und auffallende Wirkung der Eisentherapie angesehen. *Morawitz*, der die Krankheit besonders häufig bei Landmädchen fand, die in die Stadt in Stellung kommen, gibt an, daß die Beschwerden auch bestehen können, wenn der Hämoglobingehalt durchaus normal ist. Er achtete bei der Stellung der Diagnose besonders auf den Habitus und den Wasserhaushalt. Für die Diagnosestellung Chlorose werden also von den Forschern 3 Wege begangen:

1. Beachtung der Beschwerden und des Blutbildes führt zur Stellung der Diagnose bei herabgesetztem Hgl-Gehalt ohne wesentliche Verminderung der Roten.

1. Beachtung der Beschwerden und des Habitus führt zur Stellung der Diagnose auch in Fällen, wo das Blutbild fast oder ganz normal, bes. der Färbeindex nicht oder nur wenig herabgesetzt ist, sowie zur Aufstellung des Begriffes „larvierte Chlorose“ für solche Fälle.

3. wird die Diagnose ex iuvantibus gestellt, indem durch Eisenmedikation die Beschwerden behoben werden und in Fällen mit an sich anscheinend normalen Hgl-Gehalt dieser durch die Therapie dennoch merklich erhöht wird. Diese Betrachtungsweise schränkt den Begriff der larvierten Chlorose dahin ein, daß eine solche nur angenommen wird, wenn die an sich normale Hgl-Menge durch Eisen wesentlich gehoben wird.

Die Arbeit von *Dubnikoff* zeigt, daß von 51 mit chloroseartigen Beschwerden in Bern zur Behandlung gekommenen Fällen 30 auf Fe-Medikation mit einer Zunahme von max. 20% reagierten, davon 17 schon normale Werte hatten und sich doch um diesen Betrag heben liessen. Hier wird die Fe-Therapie als Kriterium benützt. Die nicht reagierenden 21 Fälle waren z. T. sekundäre Anämie, besonders Tbc. incip. und Ulcus, z. T. werden sie als Neurasthenie, chronische Obstipation, Herzschwäche, diagnostiziert.

Dubnikoff nimmt das Hgl als individuelle Größe an, die sich nur bis zu einem gewissen Grade beeinflussen lasse. Sobald einmal „ein gewisser Wert erreicht ist, bei dem auch die subjektiven Beschwerden verschwunden sind, so ist eine weitere Darreichung von Fe nicht imstande, den Hgl.-Wert weiter zu steigern." Gleichzeitig wird aber betont, daß die physiologischen Schwankungen so groß sind, daß sie „die Aufstellung eines Mittelwertes illusorisch und willkürlich, gewissermaßen als eine Fiktion erscheinen lassen."

An eine Norm muß man sich aber wenigstens einigermaßen halten können. *Sahli* hat sein Instrument, das bei den meisten der schon erwähnten und folgenden Arbeiten benützt worden ist, in der zweiten Ausführung nach dem Hgl-Wert einer größeren Anzahl kräftigster Männer geeicht. Die Norm für das Modell, mit dem *Dubnikoff* gearbeitet hat, war für Männer 95—105 Teilstriche, für Frauen deren 90—100. Das neuere Modell, von dem schon 1908 die Rede ist, gibt als Norm für den Mann 80, für die Frau 70 Skalenteile. Dabei macht *Sahli* aber ebenfalls ausdrücklich auf die physiologischen Schwankungen aufmerksam, die bis zu 20% betragen sollen.

Wären solche Schwankungen sehr häufig, so wäre es kaum möglich, überhaupt etwas sicheres über den Erfolg der Therapie zu erfahren, da dann auch ganz eklatante Erfolge der Eisenverabreichung noch in den Rahmen der physiologischen Schwankungen fallen müßten. Diese Ausschläge werden aber von mehreren Seiten bestätigt, *Rabinovitsch* hat T a g e s schwankungen bis zu 26 %, *Dreyer*, *Bazett* und *Pierce* mit dem Apparat von *Duboseq* solche bis zu 30 % festgestellt. Solche kolossalen Ausschläge würden natürlich jede exakte Messung ganz aussichtslos

machen. Jedoch muß die Häufigkeit nicht sehr groß sein, weder bei den Vorversuchen noch bei den Untersuchungen sind mir solche begegnet.

Allen Arbeiten über die Chlorose ist gemeinsam, daß die Werte gemessen wurden an Patienten, die in Spitalbehandlung kamen. Nun kommen aber angeblich keine Chlorosen mehr in Spitalbehandlung, unter den 143 Fällen von *v. Hößlin* sind, wie der Autor betont, „bei nicht zu scharfer Kritik" 35 echte Chlorosen, „allen Anforderungen" entspricht angeblich kein einziger. Nach demselben Verfasser sind weder an der Klinik von *Müller*-München noch von *Volhardt*-Halle seit 1919 einwandfreie Chlorosen eingetreten. *Spiro* hat in den letzten Jahren für die Klinik von Lausanne ebenfalls eine ganz erhebliche Abnahme der Chlorosefälle festgestellt. Eine Notiz von *Classen* aus einer ostholsteinischen Landpraxis teilt mit, daß dort schon mehrere Jahre vor dem Krieg keine Chlorose mehr zur Beobachtung kam, während sie vor 35 Jahren dort noch sehr verbreitet war.

Auf die möglichen Ursachen dieser Erscheinung wird eingegangen durch die Aufstellung der verschiedensten Hypothesen, teils positiver, teils negativer Art. Einmal wird die bessere hygienische Lebensweise in Ernährung und Kleidung als Begründung angeführt. Es wird aber betont, daß die Zeiten größten Lebensmittelmangels, wie sie der Krieg an vielen Orten mit sich brachte, nirgends eine Zunahme der Chlorosen zur Folge hatte. Andere Autoren, so auch *v. Hößlin*, stellen umgekehrt die Frage: Wo kamen die vielen Chlorosen von früher her?

Grawitz gab in der Blütezeit der Chlorose an, man könne sie mit sedativen Maßnahmen ebensogut wie mit Fe heilen, und stellte sie in eine Reihe mit den Neurosen. Über die praktische Anwendung dieser Theorie ist mir nichts bekannt, doch zeigt sie, was damals mit unter den Begriff Chlorose fiel. Auch *Grawitz*, bes. aber *Morawitz* und *Dubnikoff*, sondern die Tbc. incipiens und das Ulkus ventriculi ab, zwei Affektionen, die z. T. denselben Habitus bevorzugen, wie die klassische Chlorose. Dadurch wurde die Überzahl der Chlorosen unter andere Erkrankungen aufgeteilt, und was übrig blieb, war und ist eine ziemlich seltene Erkrankung.

Nägeli postuliert für das Krankheitsbild:

1. Pigmentarmut, auch bei Belichtung,
2. genitale Hypoplasie,
3. ziemlich grobknochiger Bau,
4. Heredität.

„Zwischenformen (zwischen chlorotischen und nicht chlorotischen) gibt es nicht." Wenn es nun aber praktisch keine Chlorosen mehr geben soll, wenigstens in den Spitälern, alle sekundären und essentiellen Anämien als solche erkannt sind, wie kommt es dann, daß es immer noch Frauen gibt, deren Hämoglobingehalt niedriger ist als der anderer, ohne daß sie aber dabei über Beschwerden klagen? Sind das normale Werte, sind das beschwerdefreie Chlorosen, sind das solche, die gerade einer der größeren physiologischen Schwankungen unterliegen? Wie soll man hier unterscheiden?

Es wurde schon erwähnt, daß alle Berichte bisher Kranke betreffen. Es lag mir nun ob, die Verhältnisse bei der praktisch gesunden Frau zu untersuchen, nach Ausschaltung aller derjenigen, die trotz Arbeitsfähigkeit in den Verdacht einer sekundären Anämie fallen oder einer anderen Erkrankung, die eine Chlorose vortäuschen könnte. Aus einer möglichst großen Zahl solcher Frauen sollte ein Mittelwert gewonnen und dann, soweit möglich, durch Eisentherapie zu entscheiden gesucht werden, ob unter den durchschnittlichen oder unter dem Durchschnitt stehenden Werten sich auch solche befinden, die der Eisentherapie zugänglich sind und somit unter den Begriff der larvierten Chlorose fallen. Damit wäre das Weiterbestehen der Krankheit festgestellt, andererseits würde sich wahrscheinlich eine Grenze ergeben, oberhalb der sich keine Beeinflussung mehr beobachten läßt und die also der Norm entsprechen würde. Ferner sollte beobachtet werden, um welche Größe sich die meisten der gefundenen Werte gruppieren, woraus sich wenigstens für Basel ein Wert der größten Wahrscheinlichkeit ableiten läßt. Alle diese Beobachtungen sollten einheitlich, leicht kontrollierbar, vergleichbar und reproduzierbar sein. Dazu bedarf es konstanter Technik.

Technik.

In allen Arbeiten werden angegeben: Apparat, % oder Skalenteile, nirgends findet sich eine nähere Angabe der Technik, außer in den Arbeiten, die sich speziell mit dieser befassen. Man wird mir entgegnen, daß bei Angabe der Apparatur dies gar nicht nötig ist, da man sich an die Vorschriften des Autors hält. Nun wird von den meisten die Apparatur von *Sahli* bevorzugt, weil sie einfach und doch genau ist.

Für den Gebrauch des Apparats lautet die Vorschrift: Das kalibrierte Röhrchen wird bis zur Marke 10 mit $^1/_{10}$ n HCl beschickt und mit der Pipette 20 cmm Blut zugefügt und umgeschüttelt. „Nach 1 Min. (solang muß man zuwarten, in dieser Beziehung werden oft Fehler begangen) ist die Mischung annähernd klar und rein braun geworden" und dann wird bis zur Farbengleichheit Wasser zugefügt.

Ich bin bei meinen Untersuchungen immer folgendermaßen vorgegangen:

1. Einstellen der HCl.
2. Entnahme des Blutes, mittels einer kleinen Lanzette Einstich, Wegwischen des ersten Tropfens, langsames Aufsaugen bis exakt zur Marke und sorgfältiges Abwischen der Spitze.
3. Einführen der Pipette in das Röhrchen, ohne die Wand zu berühren, Ausblasen, ohne Schaumbildung.
4. Spülen der Pipette mit der überstehenden klaren HCl.
5. Vermischen der Flüssigkeit (anfangs mit einem Messingdraht, später, um alle Verluste zu vermeiden, durch Umschütteln).
6. Zuwarten bis zum Ablauf der Reaktion. Hierauf soll näher eingegangen werden.

Für den Ablauf der Reaktion sind zwei Prozesse charakteristisch, die **Bräunung** und die **Klärung.** Während die Bräunung schlagartig eintritt, vollzieht sich die Klärung ganz allmählich, so daß man bisweilen zögert, die Klärung als vollständig zu betrachten, wenn sie es in Wirklichkeit schon ist. Dabei muß man auch auf eine Flocke achten, die sich sehr leicht am Grunde des Röhr-

chens festsetzt, durch die Abrundung desselben leicht übersehen wird und erst bei dem Auffüllen mit Wasser fröhlich ins Gesichtsfeld schwimmt als Beweis für die Unglaubwürdigkeit der ganzen Bestimmung. Die Klärung wird am besten deutlich gemacht, wenn man das Röhrchen aus dem Apparat herausnimmt und gegen eine Lichtquelle betrachtet.

Der Prozeß der Bräunung beansprucht bis zu seinem Eintritt eine gewisse Zeit. Nach *Meulengracht* ist er in ca. ½ Min. beendet. Ich habe den Zeitpunkt des Umschlags bei wechselnder Außentemperatur festgestellt und beobachtet, daß sich der Umschlag vollzogen hat

bei	9°	in 18	Sek.
		21	„
	19°	„ 10	„
		14	„
	39°	„ 6	„
		5	„

Für eine mittlere Temperatur von 19° ist also der Beginn der Reaktion spätestens nach ¼ Min. eingetreten. Bei dieser Temperatur ist die Klärung der Lösung nach weiteren 20 Sek. beendet. Wie schon erwähnt, ist ein ganz genaues Abschätzen dieses Zeitpunktes schwierig, unter dieser Zeit möchte ich keine sichere Klärung annehmen. *Stäubli* konnte mit dem Kolorimeter von *Autenrieth* schon ¼ Min. nach dem Vermischen Bestimmungen vornehmen, während das mit dem Apparat von *Sahli* allerfrühestens nach 30 Sek. möglich ist.

Nun besteht aber die Vorschrift, nach dem Vermischen 1 Min. zuzuwarten bis zur Verdünnung und Ablesung. Es besteht am Krankenbett wenig Gefahr, diesen Termin zu unterschreiten, da nur bei den günstigen Untersuchungsanordnungen, wie sie im Laboratorium und in der Sprechstunde gegeben sind, hierzu Zeit übrig ist. Dagegen ist das Überschreiten dieses Zeitpunktes von größter Wichtigkeit für das Resultat, da diese Minute ein Stück aus dem am raschesten veränderlichen Teil des Vorgangs der Hämatinbildung herausschneidet und fixiert. Die Lösung unter-

liegt in dieser Zeit und den folgenden Minuten dem Nachdunkeln.

Diese Erscheinung ist schon längere Zeit bekannt. In dem oben zitierten Artikel von *v. Hößlin* wird von den Krankengeschichten zwischen 1905 und 1914 berichtet, daß bei der Hgl-Bestimmung schon damals auf das Nachdunkeln geachtet worden sei. Daraus darf man wohl schließen, daß die Vorschrift wörtlich in Anwendung gekommen sei, was für die Vergleichbarkeit der Resultate mit denen anderer Kliniken von großem Wert ist.

Stäubli hat 1911 für seine Untersuchungen über das Nachdunkeln mit dem Apparat von Autenrieth gearbeitet, weil der Apparat von Sahli ein genaueres Verfolgen des Vorganges nicht gestatte. *Meulengracht* untersucht die Erscheinung näher mit dem Satli'schen Apparat. Er fand, daß zwischen dem Wert nach 1 Min. und dem, der durch sehr langes Stehenlassen gewonnen werden konnte, dem Maximalwert, eine Differenz von bis zu 25% besteht. Das geht nun aber weit über die Fehlergrenze des Apparates hinaus, die höchstens 4 Teilstriche beträgt. Nach *Meulengracht* ist die Differenz am größten in den ersten 3 Min. nach dem Vermischen, noch beträchtlich nach 3—10 Min., gering von da bis zu einer Stunde und von hier bis nach mehreren Tagen innerhalb der Fehlergrenze. Auf der beiliegenden Tabelle ist eine Nachdunkelungskurve dargestellt, wie sie sich von einer unserer Patientinnen gewinnen ließ, dabei wurde versucht, auch den Wert für ½ Min. resp. 40 Sek. zur Darstellung zu bringen. Es bestätigt sich die Form der Kurve, wie sie bei *Stäubli* und *Meulengracht* angegeben ist, nämlich ungefähr der Logarithmenkurve entsprechend mit raschem Anstieg, dann jäher Abnahme der Steigung und schließlich fast horizontalem Verlauf.

Daraus geht nun hervor, wie ungeheuer wichtig das Einhalten der Vorschrift ist, indem die Minute, auf die es ankommt, eben noch in den Bereich der stärksten Veränderung fällt. Läge der Termin bei 5 Min., so wäre der Schaden, der bei einer Ungenauigkeit entsteht, schon nicht mehr so groß, denn von da bis zur 15. Min. flacht die Kurve schon stark ab. 60 Sek. sind aber eine kurze Zeit, und die schädlichen Verzögerungen treten nur zu leicht ein. Nicht alle, die die Untersuchung ausführen, arbeiten

nach Sekunden genau. In einem Betrieb, wo z. B. nach der Wanduhr gearbeitet würde, ergäben sich schon beträchtliche Differenzen, und wenn etwa nur schätzungsweise eine Minute gewartet würde, so wären Resultate zu erwarten, die kaum zu gebrauchen wären. Aber auch bei redlichem Bemühen um Genauigkeit ist das Postulat: 1 Min. zuwarten nicht immer einzuhalten, da es an sich eine sehr kurze Zeit ist, so daß es schon der bequemen Einrichtung eines Laboratoriums bedarf, um sie nicht zu überschreiten.

Daß bei diesen Schwierigkeiten und der, wie ich mich selbst überzeugt habe, nicht immer ganz genauen Zeitmessung aber doch vergleichbare Resultate erzielt werden, mag daran liegen, daß der Einzelne, nachdem er die Technik erlernt hat, immer ziemlich genau die gleiche Zeit zur Ausführung einer Bestimmung braucht, also die Resultate des einzelnen Untersuchers untereinander ohne weiteres vergleichbar sind.

Moulengracht gibt als Versuch zur Erklärung für den Vorgang an: „Es gehen da wahrscheinlich unter der Einwirkung der HCl Veränderungen im Größenverhältnis der Aggregate vor sich, welche eine stärkere Lichtresorption, d. h. Verdunkelung zur Folge haben.“ Dafür spricht nun auch, daß der Vorgang dann manifest zu werden beginnt, wenn die makroskopische Klärung, die sich langsam vollzieht, eben vollendet ist.

Eine andere Theorie zur Erklärung des Vorgangs ist mir nicht bekannt. Mit der Belichtung scheint er nicht in ursächlichem Zusammenhang zu stehen, denn er tritt auch an Lösungen auf, die bis unmittelbar vor der Vermischung im Dunkeln gehalten wurden. Solche Lösungen ergeben dieselben Werte nach derselben Zeit wie belichtete (nicht erwärmte!) vom selben Individuum. Nun war aber meine Aufgabe, Hgl von gesunden Frauen und Mädchen zu bestimmen. Das konnte nur zu einem kleinen Teil im Laboratorium geschehen. Ich mußte also eine Technik der Untersuchung haben, die mir das Arbeiten auch an dazu eigentlich ungeeigneten Orten erlaubte und mir dennoch brauchbare Werte lieferte. Nachdem der durch das Nachdunkeln gebildete Maximalwert auf sein definitives Konstantbleiben geprüft war, lag es nahe, sich dieses Wertes zu bedienen. *Moulengracht* schlägt vor, die Lösung 10 Min. stehen zu lassen. Hierbei ergibt sich aber doch noch eine

zu große Differenz bis zur Konstanz, man geht noch sicherer, wenn man die Lösung 15 Min. stehen läßt, es spielt dann eine Minute mehr oder weniger keine so verhängnisvolle Rolle mehr.

Andere Untersucher, *Komiya*, *Etsuzo* und *Toshio Katakura*, schlagen vor, den Vorgang dadurch in kurzer Zeit auf seinen Maximalwert zu bringen, daß man die Lösung bei 30—60° erwärmt. Da dieses Verfahren den Nachteil hat, von einer Wärmequelle abhängig zu sein, habe ich mich dessen nicht bedient. Die Technik, mit der ich meine Untersuchungen ausführte, besteht also in der p. 8 geschilderten vorschriftsgemäßen, möglichst quantitativen Entnahme, plus einer Wartefrist von 15 Min. bis zur Verdünnung und Ablesung. Die Bestimmungen wurden alle bei 19° vorgenommen. Der benützte Apparat war für alle Bestimmungen derselbe, die benützten Röhrchen und Pipetten waren unter sich gleich, was durch Vergleich der damit ceteris paribus erzielten Werte festgestellt wurde. Stücke, die mehr als 3 Teilstriche Differenz aufwiesen, wurden ausgeschaltet.

Das Material.

Im Gegensatz zu den Arbeiten, bei welchen Untersuchungen an Patienten verwertet wurden, sollten hier Frauen und Mädchen untersucht werden, die subjektiv und objektiv gesund sind, und bei diesen die Reaktion auf Eisenmedikation geprüft werden.

Die erste Frage war nun: wie kann man eine größere Zahl von gesunden Frauen finden, die sich untersuchen lassen wollen? Darin lag nun die Hauptschwierigkeit. Um ein möglichst vielseitiges Material zu gewinnen, mußte ich davon absehen, ausschließlich gesundes Pflegepersonal zu untersuchen, wie es eigentlich am nächsten lag. Untersuchungen an Männern können im Militärdienst vorgenommen werden, werden es wenigstens in andern Ländern in größtem Maßstab. Die Frauen sind nirgends in größerer Anzahl versammelt, außer in der Schule. Sekundarschulen entsprachen den Anforderungen der Problemstellung nicht, indem ich 1. Erwachsene Individuen untersuchen wollte und 2.

„Berufsschädigungen", wie sie beim jugendlichen Individuum auftreten können, das den ganzen Tag interniert ist, die Resultate hätten herabdrücken können. Dieselben Bedenken erhoben sich gegen die Verwendung von Schülerinnen der Gymnasial- oder anderer Fortbildungsklassen.

Wie kein anderes Institut unserer Stadt schien mir die hiesige Frauenarbeitsschule der Ort für meine Untersuchungen. Sie versammelt Frauen und Mädchen jeden Alters und aller Stände in größerer Anzahl, es sind da die verschiedensten Berufe vertreten, so daß auch leichtere Schädigungen, die für einzelne Berufe in Betracht kommen könnten, durch die Mischung ausgeglichen werden dürften. Es handelte sich nun darum, die Erlaubnis zur Ausführung meiner Untersuchungen zu erhalten. Es werden da unter anderem Kurse in Gesundheitslehre erteilt, wo die Schülerinnen über die wichtigsten Krankheiten orientiert werden. Der Leiter dieser Kurse, Herr Dr. Barth, war so freundlich, die Damen über den Zweck und die Wichtigkeit der Untersuchungen auch für jede einzelne aufzuklären, nachdem mir die Behörden in verdankenswerter Weise die prinzipielle Ermächtigung zur Ausführung der Untersuchungen erteilt hatten. Es wurde den zu Untersuchenden gegenüber die Freiwilligkeit betont, da es sich zum Teil um Minderjährige handelte, wurden sie auch beauftragt, die Erlaubnis der Eltern zur Vornahme der Untersuchungen einzuholen. Es ist in der Tat erstaunlich, was für einen Eingriff von der Harmlosigkeit der Blutentnahme für Hgl-Bestimmung für Kautelen anzuwenden sind, sobald sie am gesunden, nicht internierten Individuum ausgeführt werden müssen. Davon bekommt man im Spitalbetrieb nicht den mindesten Begriff. Ich sah bald ein, daß aus meinem ursprünglichen Plan, möglichst alle Schülerinnen zu untersuchen, nichts werden könne, und war schließlich froh, daß sich wenigstens von denjenigen, die den erwähnten Kurs besuchten, nicht allzuviele der Untersuchung entzogen. Von zuhause brachten manche Damen auch noch einige Bedenken mit, weniger gegen die Untersuchung als gegen die Eisenmedikation. Die Zähne sollten davon angegriffen werden, eine Schülerin wollte davon früher schlecht geschlafen haben und machte mir mit den Erzählungen davon ein paar Willige abspenstig, so daß

mir, um es gleich hier vorweg zu nehmen, nur 7 Damen blieben, die versprachen, die verwendeten Blaud'schen Pillen vorschriftsgemäß einzunehmen und den Blutbefund kontrollieren zu lassen. 2 davon zeigten sich nicht wieder, so daß nur 5 zur Kontrolluntersuchung kamen.

Durch diese Schwierigkeiten wurde ich auch verhindert, das Alter der Untersuchten in allen Fällen aufzuzeichnen, denn als ich im Beginn danach fragte, zeigte es sich, daß die Notizen der Zielpunkt der allgemeinen Neugier waren, einige Damen teilten mir nach der ersten Untersuchungsserie mit, sie möchten sich, wenn es bekannt würde, lieber nicht untersuchen lassen, so daß ich in sehr vielen Fällen von dieser Frage absehen mußte.

Wie oben erwähnt, fahndete ich auf möglichst viele normale Werte, d. h. solche, deren Trägerinnen über keinerlei Beschwerden klagen. Es mußte also eine kurze Anamnese aufgenommen werden. Natürlich hätte sich unter anderen Verhältnissen daran die körperliche Untersuchung sowie wenn möglich auch die Zählung der Erythrocyten geschlossen. Auf das alles mußte ich, schon angesichts der mir zur Verfügung stehenden Räumlichkeit, sowie der beschränkten Zeit, während der mir die Schülerinnen zur Verfügung standen, verzichten. Und da 50% meines Materials aus diesen Kursen stammt, die übrigen Freundinnen, Kolleginnen, Bekannte betreffen, die ich dazu überredete und denen ich infolgedessen möglichst wenig Unannehmlichkeiten bereiten durfte, mußte ich mich durchaus auf die Anamnese stützen. Diese bestand aus Fragen nach Kinderkrankheiten, jetzigem Befinden: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Husten oder Auswurf, Stechen, rheumatische Schmerzen, Schwindel, Appetitlosigkeit, auch Herzklopfen, ev. Ödeme. Ferner wurde nach vorherigem Gebrauch von Eisenpräparaten, auch in Form von allgemeinen Kräftigungsmitteln geforscht, sowie nach vorhergegangenem Aufenthalt im Hochgebirge. Alle in einem dieser Punkte suspekten Fälle wurden zwar, um Aufsehen zu vermeiden, untersucht, jedoch von der Statistik ausgeschaltet. Als Grenze bei vorherigem Höhenaufenthalt oder Eisenmedikation wurde 6 Monate Karenzzeit gesetzt.

Resultate.

Nachdem das zu untersuchende Material dergestalt gesichtet war, konnte ich an die Ausführung der Untersuchungen gehen. Es konnten 100 Werte gewonnen werden.

Die Streuungskurve p. 20 zeigt, daß die Werte bei 70 Teilstrichen beginnen, die Anzahl der Individuen nimmt bei 75 Teilstrichen plötzlich zu, hält sich mit kleineren Ausschlägen auf der Höhe bis zum Teilstrich 85, sinkt dann rasch ab, um beim Teilstrich 93 zu verschwinden und nur 1 Frau weist mehr auf, sogar 95. Es ist dies die älteste der von mir Untersuchten, soweit mir wenigstens bekannt ist, eine gesunde 66jährige Frau.

Es scheint also, daß mit der obigen Technik die Mehrzahl der untersuchten gesunden Frauen einen Hgl-Gehalt von 75—85 Teilstrichen aufweisen. Es fällt auf, daß die Werte eine solche ausgesprochene Häufung zeigen, da, wie wir wissen, die Norm so großen Schwankungen unterworfen ist. Diese Schwankungen im Hgl-Gehalt des Einzelnen waren nun besonders zu fürchten bei den Kontrolluntersuchungen. Es wurden deshalb sowohl die ersten wie die zweiten Untersuchungen in der Zeit zwischen 5—7 h abends vorgenommen, welche Zeit nach *Dreyer*, *Bazett* und *Pierce* von solchen Schwankungen im wesentlichen frei sein soll. Man ist, wenn man einer solchen Häufung von Werten gegenübersteht, natürlich versucht, diese Spanne als Norm anzusehen, jedoch muß hier betont werden, daß die Extreme nach beiden Seiten sich angeblich völlig wohl fühlten und ohne weiteres arbeitsfähig sind, daß andererseits suspekte Fälle, ja der Anamnese nach sichere Tuberkulosen, mitten in die dichteste Häufung dieser scheinbaren Norm hereingekommen wären. In keinem der Fälle habe ich eine Anamnese bekommen, die die Diagnose Chlorose auch nur aufkommen ließ. In einem Fall erhielt ich die Angabe, daß die Betreffende als Kind bleichsüchtig gewesen sei, jetzt war sie beschwerdefrei und nicht zum Einnehmen von Pillen zu bewegen.

Eisenmedikation:

Wie schon erwähnt, blieben mir für die Untersuchungen der Wirkung des Eisens auf verschiedene normale Werte noch 5

Frauen übrig, die sich zur Einnahme von Blaud'schen Pillen und nachfolgender Kontrolluntersuchung bereiterklärten.

Die Resultate waren folgende:

1.	Ausgangshgl.	76	Kontrolluntersuchungen	76
2.	„	76	„	74
3.	„	75	„	76
4.	„	72	„	74
5.	„	70	„	74

Wenn man in Betracht zieht, daß die Dauer der Eisenmedikation in allen Fällen nur 14 Tage betrug, ferner daß die Menge des einwirkenden Eisens täglich nur 0,12 gr betrug, so wird man geneigt sein, auch den Fall 5 denen zuzuzählen, die nicht reagiert haben. *Dubnikoff* hat ihre Erfolge bei larvierten Chlorosen z. T. in derselben Zeit erzielt, allerdings mit höheren Dosen, nämlich 0,25 gr. pro die. Fall 5 ist allerdings der maximalen Fehlergrenze bedenklich nahe, doch habe ich im selben Fall eine zweite Kontrolluntersuchung vorgenommen, die dasselbe Resultat ergab, und mehrere Untersuchungen am selben Patienten ergaben eine individuelle Fehlergrenze von ± 2. Ich möchte daher nicht bestimmt behaupten, es aber doch für wahrscheinlich ansehen, daß im Fall 5 eine Besserung des niedrigen Ausgangswertes durch Fe-therapie zustandegekommen sei. War das nun eine larvierte Chlorose? Natürlich nahm ich nachträglich nochmals eine besonders eingehende Anamnese auf. Es stellte sich heraus, daß die betr. junge Dame Vegetarierin ist. Sonst war in der Anamnese nichts Auffälliges. Der Habitus war durchaus nicht der einer Chlorose, auch hatte weder sie noch Verwandte von ihr eine solche je gehabt.

Es ist also in diesem Fall schwierig, zu entscheiden, worauf die Beeinflußbarkeit eines allem nach normalen Hgl-Gehalts durch Fe kommt. Die Eisenmedikation müßte in größerem Umfang, größerer Intensität und über längere Zeitdauer durchgeführt werden, um weitere Beweise zu bekommen für die Theorie, daß der Hgl-Gehalt eine für das Individuum charakteristische Größe sei. Andererseits müßte den Spontanschwankungen nachgegangen werden, die doch nicht so häufig sein müssen, sonst hätte im

Lauf dieser Untersuchungen einmal eine solche beobachtet werden können.

Bei den Untersuchungen wurde oft gefragt, ob die Menses an den Resultaten schuld sein könnten, die die Erwartungen der Betreffenden nicht erfüllten. Obwohl in der Anamnese auch auf Hyper- oder Polymenorrhoe geachtet wurde, die Fälle, die zur Kontrolluntersuchung kamen, auch ganz zufällig die Menses außerhalb der Behandlungszeit hatten, so interessierte es doch, die Wirkung normaler Menses auf den Hgl-Gehalt zu untersuchen. Es standen mir für diesen Zweck 2 Patientinnen zur Verfügung, die keinerlei Veränderungen des Cyklus oder der Intensität der Blutung hatten. Beide wurden zur selben Tageszeit am 2. und 3. Tage vor Beginn und ebenso nach Aufhören der Menses untersucht. In einem Fall ließ sich keine sichere Veränderung nachweisen (vor Beginn 78, nachher 77 Teilstriche), im andern dagegen ergab sich ein Anstieg von 5 Teilstrichen nach den Menses (von 79 auf 84). Wenn sich die Resultate dieser 2 Untersuchungen verallgemeinern lassen, so können normale Menses für die Blutuntersuchungen außer acht gelassen werden, soweit nicht bes. exakte Vergleichungen in Betracht kommen.

Alle Untersuchungsresultate habe ich bisher in Teilstrichen Sahli ausgedrückt. Diese Bezeichnung eignet sich für den Vergleich von Werten untereinander, denn sie sagt nichts aus über das Verhältnis zur Norm, und in unserem Fall, wo die Norm der Literatur nach um 20% schwankt, kann man mit Skalenteilen wohl auskommen. Dem Apparat, den ich benützt habe, ist zwar eine Notiz mitgegeben, die den Skalenteil 70 als Norm für die Frau, 80 als Norm für den Mann angibt. Gemeint ist damit entweder ein Mittelwert oder die untere Grenze. Nun entspricht nach dieser Tabelle der Teilstrich 70 einem Hgl-Gehalt von ca. 12, der Teilstrich 80 einem solchen von ca. 14 gr. in 100 ccm. Die entsprechenden Untersuchungen wurden jedenfalls nach der sonst üblichen Technik ausgeführt, und die Werte, die wir oben gefunden hatten, müssen daher auf diese Basis gebracht werden. Dies kann nun auf verschiedene Weise geschehen, einmal dadurch, daß man einige der gefundenen Werte mit der klassischen Technik nachkontrolliert. Eine solche Ablesung läßt sich

z. B. an der Nachdunkelungskurve vornehmen. Andererseits konnten die gefundenen Werte mit einem geeichten anderen Hämometer verglichen werden. Das ist geschehen. Benützt wurde das *Fleischl-Miescher*'sche Hämometer der med. Klinik, das 1897 von *Veillon* geeicht worden ist. Die Vergleiche wurden an Patientinnen vorgenommen, die mit der eingangs beschriebenen Technik 70 und 90, nach der klassischen Technik 63 und 80 Teilstriche Sahli aufwiesen. Mit dem Apparat von Fleischl-Miescher wurde unter Benützung der Umrechnungstabelle von Veillon gefunden:

1. Sahli 70 Fleischl-Miescher 65. Hgl 10,734 gr in 100
2. „ 90 „ „ 79. „ 13,046 „ „ „

Allerdings muß in Betracht gezogen werden, daß nach *Meulengracht* der Apparat von *Fleischl-Miescher* ebenfalls nicht konstant in der Farbe ist, indem die Hämoglobinlösung im Kontakt mit dem Messingbehälter Hämochromogen bildet und dadurch abblaßt. Doch wurden die Bestimmungen immer unmittelbar nach dem Einfüllen vorgenommen, während die Veränderung erst nach 5 Min. einsetzen soll. Die Werte von 75 bis 85 Skalenteilen entsprechen dieser Tabelle 11,2—12,7 gr. Hgl in 100 ccm. Blut. Damit stimmt die Angabe in den Apparaten überein, daß die Norm für Frauen um 12 gr ist.

Die vorliegenden Untersuchungen sind hauptsächlich behindert worden durch die Schwierigkeit, gesunde Frauen in genügender Anzahl zu den Versuchen zuzuziehen. Dieser Faktor liegt völlig außerhalb unserer Beeinflussungsmöglichkeit, auf alle anderen Umstände, die die Resultate beeinträchtigen konnten, ist nach Möglichkeit Rücksicht genommen worden.

Kurz zusammengefaßt ergibt sich aus dem Gesagten folgendes:

1. Für den Gebrauch in der Praxis hat es gewisse Vorteile, wenn man bei der Hgl-Bestimmung mit dem Sahli-Apparat mit der Verdünnung und dem Ablesen 15 Min. zuwartet.

2. 100 mit dieser Methode ausgeführte Bestimmungen an gesunden Frauen ergeben Werte von 70—95 Teilstrichen, die Mehrzahl der Werte liegt zwischen 75 und 85 Teilstrichen.

3. Verabreichung von Eisen bewirkte in 1 Fall von 5 Zunahme des Hgl um 4 Teilstriche.

Allen, die mir bei meinen Untersuchungen mit Rat und Tat geholfen haben, sei an dieser Stelle herzlich gedankt, hauptsächlich meinem Lehrer, Herrn Prof. R. Staehelin, für viele Hilfe und Anregung. Ferner danke ich Herrn Regierungsrat Dr. Hauser für die freundliche Erlaubnis zur Ausführung meiner Untersuchungen an der hiesigen Frauenarbeitsschule, ebenso Herrn Dr. F. Barth, der die Freundlichkeit hatte, die Schülerinnen über den Zweck der Untersuchung aufzuklären, und dem Direktor der Frauenarbeitsschule, Herrn Dr. Flury, der mir die nötigen Räumlichkeiten zur Verfügung stellte. Endlich danke ich allen denen, die mit ihrem Blut das Wachstum dieser Arbeit befördert haben.

Tabelle I.

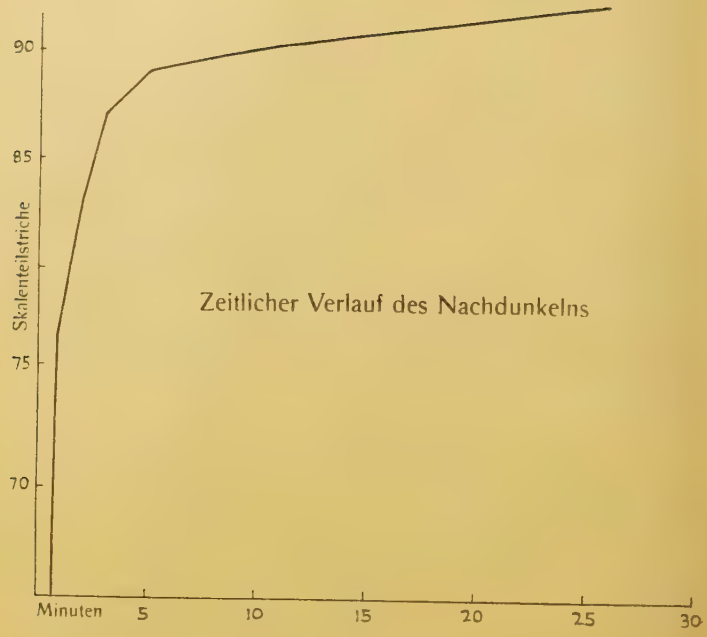
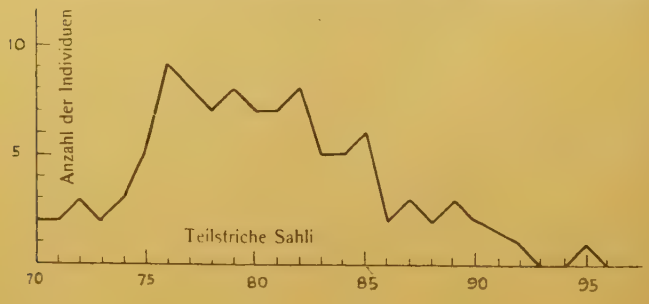


Tabelle II.

Streuungskurve der Haemoglobinwerte von 100 gesunden Frauen.



Literatur.

Sahli, Handbuch der klin. Untersuchungsmethoden, 5. Aufl., S. 847.

Nägeli, Handbuch der Blutkrankheiten, S. 271.

Dubnikoff, „Über Eisentherapie und larvierte Chlorose", Bern. Diss. 1908.

v. Hößlin, Münch. med. Wochenschrift 1926, S. 853.

Morawitz, Münch. med. Wochenschrift 1910, No. 27, S. 1425, 1922; No. 25, S. 937. 1924: No. 37, S. 1266.

Grawitz, klin. Pathologie des Blutes, 1906, S. 383.

Stäubli, „Zur Ausführung der Hgl-Bestimmung, Münch. med. Wochenschrift 1911, No. 46, S. 2429.

G. A. Spiro, „Statistique des Cas de Chlorose", Diss. Genève, 1924.

Meulengracht, Folia Haematologica 1921, Archivband 27, H. 1, S. 1.

Komiya, Etsuzo und Toshio Katakura, Deutsche med. W. 1922, No. 18, S. 591.

Dreyer, Bazett und Pierce, diurnal varations in the haemoglobin content of the blood; The Lancett, Bd. 199, Nr. 12, S. 588—591, 1920.

Rabinovitch, Variations of the percentage of haemoglobin in man during the day; Journal of laborat. and clin. med. Bd. 9, Nr. 2, S. 120—123, 1923.